

Л. Н. Васильева¹, Е. В. Никитина¹, О. С. Лобачевская¹,
Н. Н. Рубахова²

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

Современный акушер-гинеколог часто сталкивается с проблемой коррекции негативных изменений, протекающих в женском организме в перименопаузальном периоде. По данным ВОЗ к 2025 году численность женщин в возрасте более 60 лет достигнет 1 миллиарда, что несомненно делает актуальной тему терапии климактерического синдрома, затронутой авторами статьи. С 2020 года мировое сообщество живет в условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. И это несомненно влияет на тактику лечения пациентов с другими патологиями при присоединении данной инфекции. Определенную настороженность вызывает влияние менопаузальной гормональной терапии на систему гемостаза. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) так же активизирует широкий спектр патологических звеньев, воздействуя на многие системы организма, на систему гемостаза в том числе. Авторы рассмотрели современный подход к коррекции климактерических изменений у женщин с использованием менопаузальной гормонотерапии, основные показания и противопоказания для ее назначения, в том числе и в условиях пандемии COVID-19, основанные на рекомендациях международных сообществ по менопаузе.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, тромбоемболические осложнения, COVID-19.

L. N. Vasil'eva, E. V. Nikitina, O. S. Lobachevskaya,
N. N. Rubahova

HORMONAL THERAPY FOR CLIMACTERIC SYNDROME UNDER THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

A modern obstetrician-gynecologist often faces the problem of correcting the negative changes that occur in the female body in the perimenopausal period. According to the WHO, by 2025 the number of women over the age of 60 will reach 1 billion, which undoubtedly makes the topic of menopausal syndrome therapy discussed by the authors of the article relevant. Since 2020, the global community has been living in a pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. And this undoubtedly affects the tactics of treating patients with other pathologies when this infection is attached. A certain alertness is caused by the influence of menopausal hormonal therapy on the hemostasis system. The new coronavirus infection (COVID-19) also activates a wide range of pathological links, affecting many body systems, including the hemostasis system. The authors reviewed a modern approach to the correction of menopausal changes in women using menopausal hormone therapy, the main indications and contraindications for its appointment, including in the context of the COVID-19 pandemic, based on the recommendations of international communities on menopause.

Key words: the menopause hormonal therapy, COVID-19.

Перименопауза, являясь физиологическим периодом доминирования инволюционных процессов в репродуктивной системе, часто предопределяет неблагоприятный прогноз в отношении развития различных болезней по мере старения женщины. Тем более, что с течением времени, развитием медицины и улучшением бытовых условий продолжительность жизни людей увеличилась. Так средний возраст, на который приходится начало климактерического периода, у жительниц Европы приходится на 45–55 лет. Спонтанное преждевременное наступление менопаузы у женщин в возрасте до 40 лет встречается у 1 % женщин среди всей популяции земного шара, и до 30 лет у 0,1 % женщин соответственно [5, 8]. В то же время, по данным NAMS (Североамериканское общество по менопаузе) от 2015 года около 42 % женщин в возрасте 60–65 лет продолжают испытывать вазомоторные симптомы климактерического синдрома, оказывающие крайне негативное воздействие на здоровье и качество жизни. По данным ВОЗ к 2025 году численность женщин в возрасте более 60 лет достигнет 1 миллиарда. Современный акушер-гинеколог часто сталкивается с проблемой негативных изменений, протекающих в женском организме в околomenopausalном периоде. Решение вопросов этого «проблемного» периода является крайне актуальным, учитывая эмансипированность и активность современной женщины во всех сферах жизни (рисунок 1) [1, 6].

Так в Республике Беларусь на конец 2018 года проживало более 2 миллионов женщин, находящихся в фазе вступления или же непосредственно в самом климактерическом периоде, что составляет 47,5 % от всей женской популяции страны в этот период (таблица 1) [1, 6]. Это подчеркивает актуальность проблемы своевременной коррекции климактерических нарушений.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям международного сообщества по менопаузе (IMS) от 2016 года, наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения климактерического синдрома является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Применение МГТ влечет за собой целый ряд позитивных эффектов на организм женщины: улучшение когнитивной функции у женщин, мощный антидепрессивный эффект, улучшение прогноза при хронической бессоннице; значительное повышение качества сексуальной жизни, уменьшение симптомов урогенитальной атрофии [6, 8].

Международные сообщества по проблеме менопаузы (IMS, NAMS, WHI (рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование Women's Health Initiative)) выдвинули следующие положения по назначению МГТ [4, 7, 8]:

1. Индивидуализация МГТ: выгода лечения должна превалировать над потенциальными рисками для конкретной женщины. Рекомендовано обязательное выполнение клинико-лабораторного

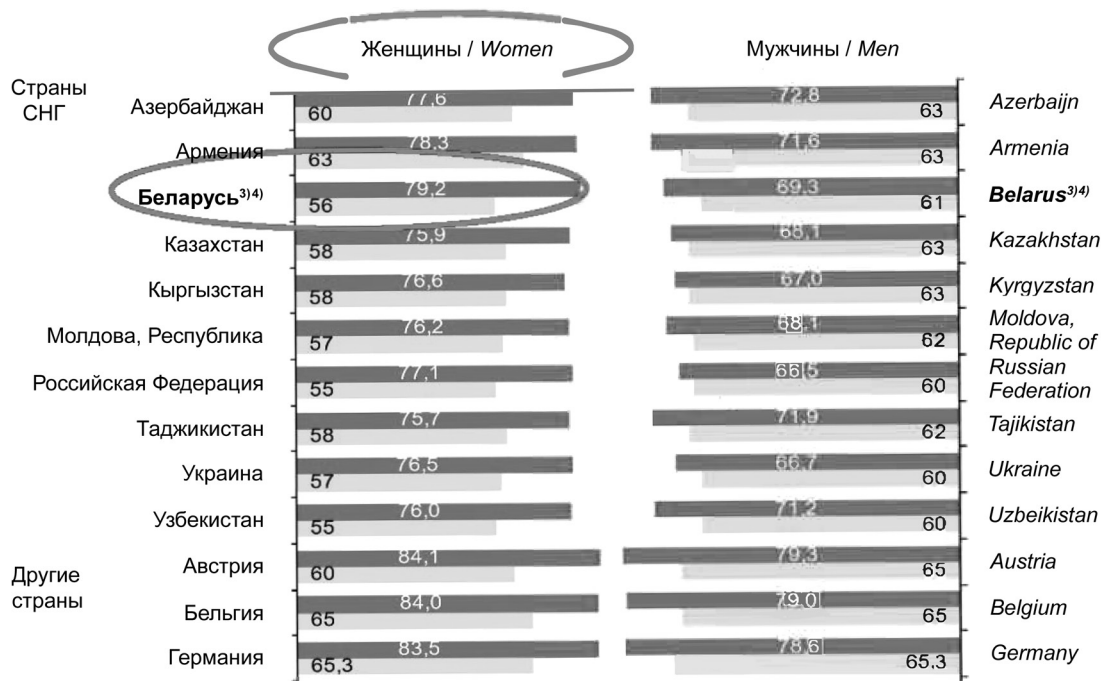


Рисунок 1. Ожидаемая продолжительность при рождении и пенсионный возраст, установленный законодательством за 2018 год [1]

Таблица 1. Численность населения по возрастным группам в РБ [1]

	2012	2015	2016	2017	2018
Женщины Women					
Всего/Total	5 066 857	5 071 671	5 077 522	5 078 185	5 070 289
в том числе в возрасте, лет: of wich by age, years:					
0-4	258 706	277 863	283 890	287 884	281 448
5-9	216 752	244 073	252 975	260 988	268 251
10-14	219 287	215 723	215 321	217 822	224 653
15-19	265 712	225 919	222 403	220 459	220 281
20-24	357 801	307 287	288 763	269 600	249 213
25-29	381 729	378 674	371 688	359 474	348 588
30-34	347 505	369 035	374 875	381 577	384 216
35-39	338 316	340 655	343 229	346 397	350 574
40-44	336 630	338 177	338 060	336 387	335 305
45-49	371 597	337 485	334 486	333 592	334 221
50-54	416 482	397 012	382 371	366 973	352 950
55-59	358 892	394 478	402 182	406 781	405 702
60-64	310 590	329 150	338 008	347 316	357 615
65-69	180 716	247 342	275 823	293 998	303 984
70 и старше 70 and over	706 142	668 798	653 448	648 937	653 288

обследования пациентки перед назначением МГТ (таблица 2) [7]. При назначении МГТ необходимо учитывать противопоказания (таблица 3) [7].

2. Концепция «терапевтического окна»: раннее начало (менопаузальный переход и ранняя постменопауза) и достаточная продолжительность МГТ (оптимальным считается применение МГТ до 60 лет или до 10 лет от момента наступления менопаузы). В тоже время в случае полного информирования и тщательного мониторинга состояния здоровья у женщин после 60 лет, МГТ может быть продолжена с использованием самой низкой эффективной дозы. Вагинальные формы эстрогенов при необходимости могут быть использованы в любом возрасте [7, 8].

3. Использование МГТ одобрено, в первую очередь, для профилактики остеопороза (признавая, что эффективность теряется с прекращением терапии), купирования вазомоторных и урогенитальных симптомов климактерического синдрома, а также проявлений преждевременной гипострогении различного генеза [8].

4. Для постоянной МГТ применяют только натуральные эстрогены в низких дозах (минимальная эффективная дозировка эстрогенного компонента в пересчет на эстрадиол в составе МГТ является доза в 0,5 мг) [7].

5. Монотерапия эстрогенами при интактной матке недопустима, так как значительно повышает риск гиперпластических процессов (по дан-

ном IMS от 2016 года нерациональное использование эстрогенов «без прикрытия» прогестегенами в течение 1 года приводит к гиперплазии в 20 % случаев) [7,8]. Согласно последним данным, наиболее «безопасным» способом возмещения эстрогенного дефицита является его вагинальное применение. Такая форма введения препарата, согласно данным NAMS от 2017 года, не обязательно требует добавления гестагенного компонента в схему терапии [8].

Назначая гормональную терапию климактерического синдрома, врачу необходимо помнить и о возможных нежелательных эффектах лекарственных средств. Так определенную настороженность вызывает влияние МГТ на систему гемостаза. Риск тромбозмобилических осложнений при применении МГТ связывают только с использованием пероральных препаратов (прохождение эстрадиола через печеночный барьер с последующей активацией протромботических факторов), при этом более низкие дозы связаны с меньшим риском (схема 1) [7].

С 2020 года мировое сообщество живет в условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. И это несомненно влияет на тактику лечения пациентов с другими патологиями при присоединении данной инфекции. Так, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) активирует широкий спектр патологических звеньев, воздействуя на многие системы организма, в том числе

Таблица 2. Перечень мероприятий, проводимых перед назначением МГТ

Обязательные мероприятия	
Уточнение личного и семейного анамнеза	1. Аллергологический анамнез. 2. Онкопатология репродуктивных органов и другой локализации. 3. Гистерэктомия, овариэктомия, экстирпация матки с придатками или без; причины вышеуказанных вмешательств. 4. Наличие тромбозов в анамнезе. 5. Остеопороз / переломы. 6. Порфирия. 7. Заболевания сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы. 8. Диабет. 9. Деменция. 10. Курение, употребление алкоголя
Общие исследования	1. Индекс массы тела. 2. Артериальное давление. 3. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемастазиограмма, липидограмма, ТТГ крови, ФСГ, ТЗ, Т4, ЛГ, общий тестостерон. 4. Гинекологическое исследование. 5. PAP – тест или жидкостная цитология. 6. УЗИ органов малого таза. 7. ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки. 8. Обследование молочных желез (маммография, УЗИ молочных желез)
Дополнительные мероприятия (по клинической ситуации)	
Узкие исследования	1. УЗИ органов брюшной полости. 2. Денситометрия. 3. Колоноскопия. 4. Генетическое исследование на предмет генетических тромбофилий

Таблица 3. Противопоказания к использованию МГТ

Беременность, лактация	Детский и подростковый возраст до 18 лет
Влагалищное кровотечение неясного происхождения	Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы
Подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли	Тяжелые заболевания и опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
Острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт)	Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе
Выраженная гипертриглицеридемия	Повышенная чувствительность к компонентам препарата

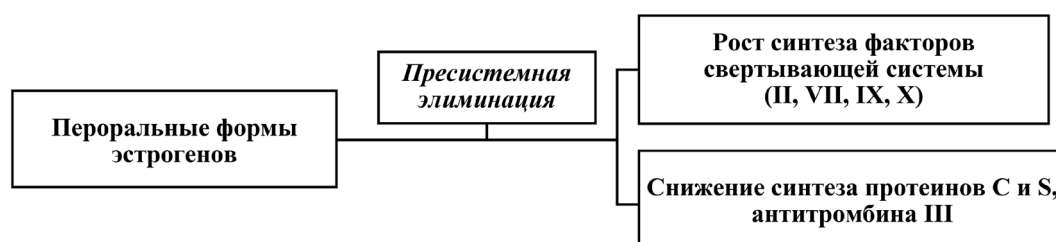


Схема 1. Протромботические эффекты пероральных эстрогенов

на систему гемостаза. Пневмония COVID-19 связана с разрушением эндотелиальных клеток, экспрессией тканевого фактора и активацией системы гемостаза [9]. Одним из возможных механизмов тромбоза при COVID-19 является прямое повреждение эндотелиальных клеток сосудов вирусом SARS-CoV-2. Вместе с тем воспаление также способствует тромбозу при помощи раз-

личных механизмов, включая активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов и фактора VIIa, а также путем изменения фибринолиза и естественных антикоагулянтных путей (например, посредством изменения уровней тромбомодулина, протеинов C и S) [14, 15]. Кроме того, при COVID-19 может развиваться потенциально летальная реакция иммунной системы – цитокино-

вый шторм, в результате чего высвобождаемые цитокины (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли и др.) повреждают эндотелий сосудов, усиливают воспаление, происходит обнажение тромбогенных структур (коллаген, молекулы адгезии тромбоцитов и др.), что способствует образованию тромбов [11]. Инфекция COVID-19 способствует развитию системного васкулита в виде поражения сосудов мелкого и среднего калибра, появление антифосфолипидных антител вносит свой вклад в усугубление ДВС-синдрома [12]. По данным итальянского исследования Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al., 2020 г., частота венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 (несмотря на тромбопрофилактику) составила 27,6 % в отделении интенсивной терапии и 6,6 % в отделениях общего профиля, частота ишемического инсульта и острого коронарного синдрома составила 2,5 и 1,1 % соответственно [10].

Назначать или отменять МГТ в условиях пандемии COVID-19? По данным обзора информации о ведении пациенток, получающих МГТ в период пандемии COVID-19, пандемия COVID-19 не является противопоказанием к назначению и продолжению МГТ [3]. Однако подходить к выбору гормональных препаратов необходимо с большой осторожностью, чтобы не допустить дополнительных тромбофилических состояний, способных спровоцировать венозные тромбоэмболические осложнения. Учитывая риски, а также положительное влияние МГТ на параметры метаболизма, следует применять индивидуальный подход к применению МГТ у женщин, болеющих новой коронавирусной инфекцией. Согласно позиции международных ассоциаций, надо придерживаться следующих пунктов [3, 13]:

1. Если COVID-19 протекает бессимптомно или в легкой форме, то никаких особенных стратегий, в том числе изменения МГТ, не требуется.

2. Если COVID-19 протекает в среднетяжелой форме, не требующей госпитализации, то МГТ можно не отменять и не обязательно переходить на трансдермальную терапию (данные различных авторов в этом отношении спорные).

3. Женщинам с тяжелым течением COVID-19 при госпитализации большинство сообществ рекомендует отменить гормональную терапию (как комбинированные пероральные контрацептивы, так и МГТ) до периода выздоровления и восстановления мобильности.

При выборе препаратов МГТ не следует отказываться от пероральной формы, поскольку она,

в отличие от трансдермальной, в должной мере защищает женщину от многих заболеваний. Назначая МГТ, важно использовать инертные гестагены, которые не снижают положительные свойства эстрогенов, в том числе такие, как уменьшение воспалительной реакции и повышение иммунитета при COVID-19. Максимально инертным гестагеном является дидрогестерон, в то время как гестагены III и IV поколений не обладают селективным воздействием только на эндометрий и могут способствовать повышению риска тромбозов, особенно в условиях COVID-19.

Таким образом, МГТ, имеющая большие возможности в коррекции климактерических расстройств, в современных условиях пандемии COVID-19 должна подбираться индивидуально с учетом не только семейного и персонального анамнеза, а также с учетом рисков новой коронавирусной инфекции.

Литература

1. Женщины и мужчины Республики Беларусь. 2018: Статистический сборник / ред. колл.: И. В. Медведева, И. С. Кангро, Ж. Н. Василевская [и др.]. – М.: Белстат, 2018.
2. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Российское общество акушеров-гинекологов. Минздрав России. – М., 2021.
3. Кузнецов, М. Р., Решетов И. В., Папышева О. В. и др. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии COVID-19 // Лечебное дело. – 2020. – № 3. – С. 47–51. – DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256.
4. Васильева, Л. Н., Рубахова Н. Н., Никитина Е. В., Лобачевская О. С., Соколовская Д. О. Современные подходы к диагностике и лечению климактерических нарушений // Медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 142–146.
5. Васильева, Л. Н., Рубахова Н. Н., Никитина Е. В., Соколовская Д. О. Менопаузальная гормонотерапия: за или против? // Медицинский журнал. – 2019. – № 3 (66). – С. 142–146.
6. Васильева, Л. Н., Рубахова Н. Н., Никитина Е. В., Соколовская Д. О. Климактерический период: вопросы контрацепции и менопаузальной гормонотерапии // Медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 126–130.
7. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Ranay & A. // Fenton the IMS Writing Group. – М.: Taylor & Francis Group, 2016. – С. 110–150.
8. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society / Representatives of the NAMS of Trustes and other experts in women's health. – М.: NAMS, 2017. – С. 728–753.
9. McGonagle, D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // Lancet Rheumatol. – 2020. – № 2 (7). – P. e437–e445. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
10. Lodigiani, C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients

admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

11. *Escher, R., Breakey N., Lämmle B.* Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 190. – P. 62. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

12. *Alvarado-Moreno, J. A., Majluf-Cruz A.* COVID-19 and Dysfunctional Endothelium: The Mexican Scenario // *Arch Med Res.* – 2020. – Vol. 51 (6). – P. 587–8. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.

13. *Cagnacci, A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.* Board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 138. – P. 76–7. – DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022.

14. *Iba, T., Connors, J. M. & Levy, J. H.* The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 // *Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.

15. *Windyga, J.* COVID 19 a zaburzenia hemostazy // *Med. Prakt.* – 2020. – № 7–8. – P. 59–68.

References

1. *Zhenshchiny i muzhchiny Respubliki Belarus'. 2018:* Statisticheskij sbornik / red. koll.: I. V. Medvedeva, I. S. Kangro, Zh. N. Vasilevskaya [et al.]. – M.: Belstat, 2018.

2. *Klinicheskie rekomendacii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny.* Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Minzdrav Rossii. – M., 2021.

3. *Kuznecov, M. R., Reshetov I. V., Papysheva O. V. et al.* Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya v usloviyah pandemii COVID-19 // *Lechebnoe delo.* – 2020. – № 3. – P. 47–51. – DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256.

4. *Vasil'eva, L. N., Rubahova N. N., Nikitina E. V., Lobachevskaya O. S., Sokolovskaya D. O.* Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu klimaktericheskikh narushenij // *Medicinskij zhurnal.* – 2018. – № 2. – S. 142–146.

5. *Vasil'eva, L. N., Rubahova N. N., Nikitina E. V., Sokolovskaya D. O.* Menopauzal'naya gormonoterapiya: za ili protiv? // *Medicinskij zhurnal.* – 2019. – № 3 (66). – S. 142–146.

6. *Vasil'eva, L. N., Rubahova N. N., Nikitina E. V., Sokolovskaya D. O.* Klimaktericheskij period: voprosy kontratsipcii i menopauzal'noj gormonoterapii // *Medicinskij zhurnal.* – 2020. – № 2. – S. 126–130.

7. *52016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Ranay & A. Fenton the IMS Writing Group.* – M.: Taylor & Francis Group, 2016. – S. 110–150.

8. *The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society / Representatives of the NAMS of Trustes and other experts in women's health.* – M.: NAMS, 2017. – S. 728–753.

9. *McGonagle, D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – № 2 (7). – P. e437–e445. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.

10. *Lodigiani, C., Iapichino G., Careno L. et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

11. *Escher, R., Breakey N., Lämmle B.* Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 190. – P. 62. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

12. *Alvarado-Moreno, J. A., Majluf-Cruz A.* COVID-19 and Dysfunctional Endothelium: The Mexican Scenario // *Arch Med Res.* – 2020. – Vol. 51 (6). – P. 587–8. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.

13. *Cagnacci, A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.* Board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 138. – P. 76–7. – DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022.

14. *Iba, T., Connors, J. M. & Levy, J. H.* The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 // *Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.

15. *Windyga, J.* COVID 19 a zaburzenia hemostazy // *Med. Prakt.* – 2020. – № 7–8. – P. 59–68.

Поступила 12.07.2022 г.